



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **05049467 A**(43) Date of publication of application: **02.03.93**

(51) Int. Cl. **C12M 1/00**  
**G06F 15/62**  
**G06F 15/64**

(21) Application number: **03211275**(22) Date of filing: **23.08.91**(71) Applicant: **TOKIMEC INC**

(72) Inventor: **YASUNAKA TOSHIO**  
**SUZUKI HIROYUKI**  
**AOKI MAKOTO**

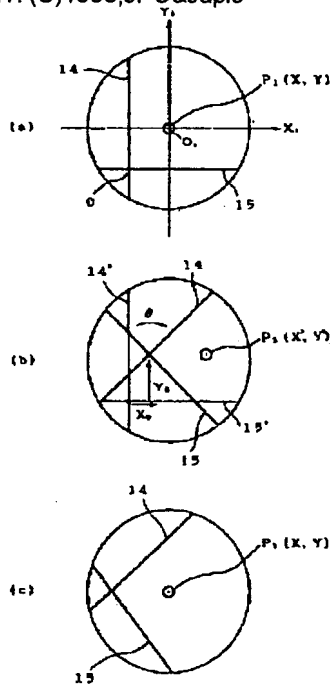
**(54) APPARATUS FOR OBSERVING CULTURED CELL**

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&amp;Japio

**(57) Abstract:**

**PURPOSE:** To constantly observe a chosen cell at the center of a frame by controlling the observation image of a culture cell vessel having displayed coordinate axes by stage-control and performing the coordinates transformation according to the change of the position of the culture cell vessel.

**CONSTITUTION:** Stage is shifted in such a manner as to keep a chosen cell at the center  $O_1$  of a monitor frame and the coordinates  $P_1 (X, Y)$  of the chosen cell  $P_1$  on the coordinate axes 14, 15 of the vessel is stored in a memory. When the vessel is mounted on a microscope, the coordinate axes of the vessel are detected, the coordinates  $P_2 (X', Y')$  of the chosen cell on the present detection coordinates are calculated by coordinates transformation based on the shifts  $X_0, Y_0$  and rotation angle  $Q$  of the present detected coordinates relative to the former detected coordinates and the image of the chosen cell is moved to the center based on the transformation result.



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-49467

(43)公開日 平成5年(1993)3月2日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 1 2 M 1/00

Z 2104-4B

G 0 6 F 15/62

3 9 5

9287-5L

15/64

3 2 5

H 8840-5L

審査請求 未請求 請求項の数3(全10頁)

(21)出願番号

特願平3-211275

(22)出願日

平成3年(1991)8月23日

(71)出願人 000003388

株式会社キメック

東京都大田区南蒲田2丁目16番46号

(72)発明者 安中 敏男

東京都大田区南蒲田2丁目16番46号 株式会社キメック内

(72)発明者 鈴木 弘之

東京都大田区南蒲田2丁目16番46号 株式会社キメック内

(72)発明者 青木 真

東京都大田区南蒲田2丁目16番46号 株式会社キメック内

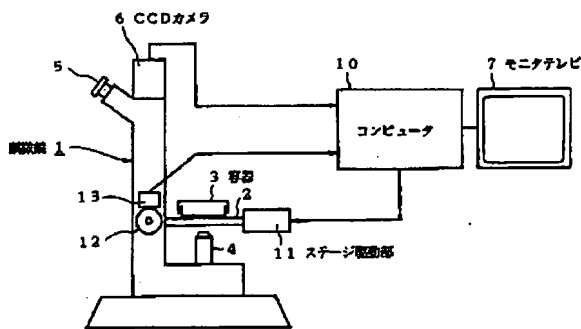
(74)代理人 弁理士 竹内 進 (外1名)

(54)【発明の名称】 培養細胞観察装置

(57)【要約】

【目的】顕微鏡による観察画像をCCDカメラ等で捕えてモニタで観察したり録画するようにした培養細胞観察装置に関し、培養細胞容器を置き換えても常に最初に指定した細胞を所定の画面位置に捕えて観察可能とすることを目的とする。

【構成】座標軸を表示したシャーレ等の培養細胞容器の顕微鏡による観測画像をCCDカメラで把えてフレームメモリに記憶し、モニタの観察画像中の観察対象とする細胞を指定すると、指定細胞が画面中心にくるようにステージ制御が行われ、この状態で細胞観察容器の座標軸を検出する。培養細胞容器を置き換えた際には、前回の検出座標における指定細胞の座標位置を、今回の検出座標の座標位置に座標変換して指定細胞を画面中心に来るように移動させ、常に指定細胞を画面中心で捕える。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】座標軸を表示したシャーレ等の培養細胞容器と、

該培養細胞容器内の培養細胞を観察する顕微鏡と、  
該顕微鏡による前記座標軸を含む観察画像を撮像する撮像装置と、

該撮像装置の画像を記憶するフレームメモリと、  
モニタの観察画像中の観察対象とする細胞を指定する観察細胞指定部と、

該観察細胞指定部の指定細胞が画面中の所定の観察位置となるように前記顕微鏡のステージを移動させるステージ制御部と、

前記指定細胞を前記観察位置に位置決めした状態で前記細胞観察容器の座標軸から座標と指定細胞の座標位置を検出する座標検出部と、

前記培養細胞容器を置き換えた際に、前回の検出座標における指定細胞の座標位置を、今回の検出座標の座標位置に変換して指定細胞を前記ステージ制御部により所定の観察位置に移動させる座標変換部と、を備えたことを特徴とする培養細胞観察装置。

【請求項2】請求項1記載の培養細胞観察装置に於いて、前記ステージ制御部は指定細胞が画面中心に位置するように前記顕微鏡のステージをセンタリングさせることを特徴とする培養細胞観察装置。

【請求項3】請求項1記載の培養細胞観察装置に於いて、前記座標変換部は、前回の検出座標に対する今回の検出座標の移動量 $X_o$ 、 $Y_o$ と回転角 $\theta$ を検出し、前記ステージ制御部により検出移動量 $X_o$ 、 $Y_o$ 及び回転角 $\theta$ だけ逆に戻すようにステージを移動して前回の検出座標の表示状態に修正させることを特徴とする培養細胞観察装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、顕微鏡による観察画像をCCDカメラ等で捕えてモニタで観察したり録画するようにした培養細胞観察装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、この種の培養細胞観察装置としては、例えば図6のものが用いられている。図6において、1は顕微鏡であり、ステージ2上にシャーレやスライドガラス等の容器3に入れた植物や動物の細胞試料を乗せて対物レンズ4で捕えて接眼レンズ5により観測するようにしている。

【0003】また顕微鏡1の接眼レンズ5側にはCCDカメラ6が装着され、CCDカメラ6で捕えた画像をモニタテレビ7に映し出したりビデオ録画機8で録画記録できるようにしている。ビデオ録画機8に対してはコントローラ9が設けられ、録画周期や時間を設定して時間制御することで観測画像の長時間録画を可能とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】しかしながら、このような従来の培養細胞観察装置にあっては、試料が入っているシャーレやスライドガラス等の容器3を移動させると、観察中の試料の位置がわからなくなってしまう、どの細胞を観察していたのか判らなくなってしまう。特に植物や動物の細胞のように成長、分裂が遅いものにあつては、インキュベータ等で培養する必要があるため、顕微鏡で観察した後にもう一度インキュベータに戻すという操作を繰り返すことになる。このため今までどの細胞を観察していたのか判らなくなり、特定の細胞を観測したり長時間録画することが困難であった。

【0005】本発明は、このような従来の問題点に鑑みてなされたもので、顕微鏡に対し培養細胞容器を置き換えても常に最初に指定した細胞を所定の画面位置に捕えて観察できるようにした培養細胞観察装置を提供することを目的とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】この目的を達成するため本発明は、次のように構成する。尚、実施例図面中の符号を併せて示す。即ち、本発明の培養細胞観察装置にあっては、座標軸を表示したシャーレ等の培養細胞容器3と、培養細胞容器3内の培養細胞を観察する顕微鏡1と、顕微鏡1による座標軸を含む観察画像を撮像する撮像装置6と、撮像装置6の画像を記憶するフレームメモリ16と、モニタ7の観察画像中の観察対象とする細胞を指定する観察細胞指定部17と、観察細胞指定部17の指定細胞が画面中の所定の観察位置となるように顕微鏡1のステージ2を移動させるステージ制御部18と、指定細胞を観察位置に位置決めした状態で前記細胞観察容器3の座標軸から座標及び指定細胞の座標位置を検出する座標検出部19と、培養細胞容器3を置き換えた際に、前回の検出座標における指定細胞の座標位置を、今回の検出座標の座標位置に変換して指定細胞をステージ制御部18により所定の観察位置に移動させる座標変換部20とを備えたことを特徴とする。

【0007】ここでステージ制御部18は指定細胞が画面中心に位置するように顕微鏡1のステージをセンタリングさせる。また座標変換部20は、前回の検出座標に対する今回の検出座標の移動量 $X_o$ 、 $Y_o$ と回転角 $\theta$ を検出し、ステージ制御部18により検出移動量 $X_o$ 、 $Y_o$ 及び回転角 $\theta$ だけ元に戻すようにステージ2を移動して前回の検出座標に修正させるようにしてもよい。

## 【0008】

【作用】このような構成を備えた本発明の培養細胞観察装置によれば、モニタ画面上で観察対象とする細胞を指定すると、指定細胞が例えば画面中心にくるようにステージ移動、即ちセンタリングが行われる。このセンタリングの後に容器に設けている座標軸から座標を検出し、検出座標におけるセンタリング位置にある指定細胞の座標位置を検出して記憶する。

【0009】顕微鏡による観察が済んで容器をインキュベータ等に戻して次の観察時間まで培養した後に、再度容器を顕微鏡にセットすると、容器に表示されている座標軸が検出され、前回の検出座標に対する今回の検出座標の移動量 $X_o$ 、 $Y_o$ と回転角 $\theta$ に基づいて、今回の検出座標における指定細胞の座標位置( $X'$ 、 $Y'$ )が座標変換により求められ、指定細胞の座標位置( $X'$ 、 $Y'$ )が画面中心となるようにステージ制御してセンタリングされる。

【0010】このため、容器の位置や向きが変わっても常に最初の指定細胞を画面中心に捕えることができ、指定した細胞を見失うことはない。

【0011】

【実施例】図1は本発明の装置構成の一実施例を示した実施例構成図である。図1において、1は顕微鏡であり、ステージ2上にシャーレやスライドガラス等の培養細胞を収納する容器3を乗せている。ステージ2にはステージ駆動部11が設けられ、ステージ2に乗せた容器3をX軸及びY軸の2軸方向に移動できるようにしている。更にステージ駆動部11は容器3を回転駆動できる機能

【0012】ステージ2の下側には対物レンズ4が設けられ、対物レンズ4で捕えた容器3内の培養細胞の画像を内部の光学系により拡大して接眼レンズ5より結像させる。また顕微鏡1にはフォーカス調節ツマミとしての機能を兼ね備えたフォーカス駆動部12が設けられており、このフォーカス駆動部12によるフォーカス位置はロータリエンコーダ13で検出できるようにしている。

【0013】顕微鏡1の接眼レンズ5側には撮像装置として例えばCCDカメラ6が装着され、接眼レンズ5による観測画像と同じ画像を撮像することができる。10はコンピュータであり、CCDカメラ6で撮影した観察画像が入力され、この観察画像に基づくステージ制御信号をステージ駆動部11に供給して、ステージ2上の容器3を位置決め移動する。コンピュータ10に対してはモニタテレビ7が接続され、CCDカメラ6で捕えた観察画像を画像表示できるようにしている。

【0014】図2は本発明で使用する容器3の説明図であり、図2にあっては、容器3としてシャーレを例にとっている。この容器3には、例えば容器底部のガラス面外側に座標軸表示14と15が直交して描かれている。また、容器3を顕微鏡1のステージ2上に置く場合の向きを決めるマーカ21も描かれている。本発明の培養細胞観察装置にあっては、図2に示す容器3に描かれた座標軸表示14、15を検出し、容器3の顕微鏡1に対する置き換えが行なわれても常に観察画面の中央に観察対象となる細胞が来るようにステージ制御を行なう。

【0015】図3は図1のコンピュータ10で実現される本発明の培養細胞観察装置の制御構成を示した実施例構成図である。図3において、CCDカメラ6で捕えた観察画像は2値データに変換されてフレームメモリ16に記憶される。フレームメモリ16に対するCCDカメラ6からの画像取込み周期は必要に応じて適宜に定めることができる。即ち、リアルタイムでフレームメモリ16に取り込むようにしてもよいし、予め設定した時間間隔毎にフレームメモリ16に取り込むようにしてもよい。

【0016】フレームメモリ16に格納された観察画像は表示制御部21により読み出されモニタテレビ7に映し出すことができる。勿論、モニタテレビ7に加えて長時間録画のためのビデオ録画機を接続するようにしてもよい。コンピュータ10内には観察細胞指定部17、ステージ制御部18、座標検出部19及び座標変換部20が設けられている。

【0017】まず、観察細胞指定部17は最初にCCDカメラ6で捕えた容器3に描いた座標軸表示14、15を含む観察画像をモニタテレビ7に表示した状態で、モニタテレビ7上に表示制御部21を介して四角形の枠となるマーカを表示し、このマーカをモニタ画面上に映し出されている観察対象とする細胞に位置決めして指定操作を行なうと、この指定細胞の位置がモニタ画面の中心に来るようにステージ制御部18がステージ駆動部11を駆動する所謂指定細胞のセンタリング表示を行なう。

【0018】勿論、指定細胞を画面中央にセンタリングさせず、画面の適宜の位置を指定してその位置に指定細胞が来るようにステージ制御を行なうようにしてもよい。観察細胞指定部17による観察細胞の指定と、この細胞指定に伴うステージのセンタリングが行なわれると、このセンタリング状態でフレームメモリ16に格納された画像から、座標検出部19で図2に示す容器3の座標軸表示14、15を検出する。併せて座標検出部19においては、現時点の検出座標における指定細胞即ち観察画像中心の座標位置( $X$ 、 $Y$ )を検出する。

【0019】座標変換部20は座標検出部19における前回の検出座標と今回の検出座標に基づいた座標変換を行ない、前回の検出座標における指定細胞の座標位置( $X$ 、 $Y$ )を今回の検出座標における座標位置( $X'$ 、 $Y'$ )に変換する。即ち、前回の検出座標に対する今回の検出座標の移動量が $X_o$ 、 $Y_o$ であり、座標軸の回転角が $\theta$ であったとすると、前回の検出座標における今回の指定細胞の座標位置( $X'$ 、 $Y'$ )は次式により求めることができる。

【0020】

【数1】

$$\begin{pmatrix} X' \\ Y' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \theta & \sin \theta \\ \sin \theta & -\cos \theta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} X_0 \\ Y_0 \end{pmatrix}$$

【0021】ここで、図1に示すように、容器3を動かさない状態においては、前記(1)式における前回検出座標に対する今回の検出座標の移動量 $X_0$ 、 $Y_0$ が共に0であり、また回転角 $\theta$ も0であることから、座標変換部20は前回と同じ検出座標で且つ同じ座標位置となる指定細胞の座標位置をステージ制御部18に出力する。

【0022】従って、一度、観察細胞指定部17で観察対象となる細胞を指定してセンタリングが行なわれた後は、容器3を動かさない限りステージ制御部18によるステージ駆動は行なわれない。これに対し、一度観察した容器3を更に培養させるためにインキュベータ等に戻し、所定の培養時間経過後に再び顕微鏡1のステージ2に乗せて観察した場合には、座標検出部19による前回の検出座標と今回の検出座標の間にずれがあり、このときの座標ずれを示す移動量( $X_0$ 、 $Y_0$ )及び回転角 $\theta$ に基づき、前記(1)式から今回の検出座標における指定細胞の座標位置が求められる。

【0023】この今回の指定細胞の座標位置は座標系のずれにより画面中心からずれているため、ステージ制御部18は今回の検出座標について座標変換で求めた指定細胞の座標位置( $X'$ 、 $Y'$ )が画面画面中心に来るようにステージ制御部18によりステージ駆動部11を駆動する。図4は図3のコンピュータ10による座標変換の処理動作を示した説明図である。

【0024】まず顕微鏡1に容器3をセットしてモニター7に映し出した状態で観察細胞指定部17によりモニター画面上でマーカを移動して観察対象とする細胞を捕捉すると、図4(a)に示すように、マーカで捕捉した指定細胞が画面中心の $P_1$ に来るようにステージ制御が行なわれる。この図4(a)において、実線の座標軸が図2に示した容器3に描かれた座標軸表示14、15であり、これに対しCCDカメラ16の座標が $X_i$ 、 $Y_i$ となり、このCCDカメラ6の座標 $X_i$ 、 $Y_i$ の原点 $O_i$ に指定細胞 $P_1$ が来るようにセンタリングされている。このときの座標軸表示14、15の座標系における指定細胞 $P_1$ の座標位置は( $X$ 、 $Y$ )として検出されている。

【0025】次に、顕微鏡1の容器3をインキュベータ等に戻して培養した後、再び顕微鏡1にセットしたときの観察画面が、例えば図4(b)に示すようになったとする。図4(b)において、14'、15'が図4

(a)に示した前回の検出座標の座標軸表示であり、実線の座標軸表示14、15が今回の検出座標であり、今回の検出座標を前回の検出座標を基準に見るとX軸方向

に $X_0$ 移動し、且つY軸方向に $Y_0$ 移動し、更に右回りに $\theta$ だけ回転している。

【0026】このような前回の検出座標と今回の検出座標の移動量 $X_0$ 、 $Y_0$ 及び回転角 $\theta$ の検出は座標変換部20において前回の検出座標における座標軸と今回の検出座標における座標軸とを比較することで求めることができる。このようにして前回の検出座標を基準として見た今回の検出座標の移動量 $X_0$ 、 $Y_0$ 及び回転角 $\theta$ が求められたならば、前記(1)式により前回の検出座標における今回の指定細胞の座標位置 $P_2$  ( $X'$ 、 $Y'$ )を求める。

【0027】この座標変換で求めた指定細胞の座標位置 $P_2$  ( $X'$ 、 $Y'$ )は座標系のずれにより画面中心からずれているため、座標位置 $P_2$  ( $X'$ 、 $Y'$ )を画面中心に来るようにステージ制御部18でステージ駆動し、図4(c)に示すように指定細胞が画面中心の $P_1$ に来るセンタリング状態を作る。このセンタリング状態では、今回のずれた座標軸表示14、15の座標系に対し座標の向きは異なるが、図4(a)の最初の状態と同じ座標位置 $P_1$  ( $X$ 、 $Y$ )となる。このように容器3の置き換え後に指定細胞をセンタリングする座標変換処理が済んだならば、図4(c)に示すセンタリング状態で得られた検出座標を記憶し、次の容器3の置き換えに備える。

【0028】再び図3を参照するに、この実施例にあってはコンピュータ10に更にフォーカス制御部23が設けられており、ロータリエンコーダ13で検出された観測画面の焦点が合った状態でのフォーカス位置の検出情報をフォーカス制御部23に記憶し、もし容器3を置き換えた際にロータリエンコーダ13からの検出値が予め記憶した値と異なっている場合には最初の記憶値に戻すようにフォーカス駆動部12を制御する。

【0029】通常の容器3の観察においては、一度フォーカス調整を行なえばそれ以後容器3の置き換えを行なってもフォーカス制御をやり直す必要はないが、例えば同じ顕微鏡1を使用して異なる容器を使用して焦点位置が変わるような場合には、例えばフォーカス制御部23に容器の種類を示すコードと共にロータリエンコーダ13からのフォーカス値を格納しておき、容器3を他の種類の容器に置き換えた際に容器のコード番号をオペレータが入力することで、容器毎に記憶しているフォーカス値となるように自動的にフォーカス駆動部12を制御することができる。

【0030】勿論、本発明の培養細胞観察装置にあって

は、フォーカス制御は必須のものではなく、必要に応じて適宜に設ければよい。図5は本発明の第2実施例における座標変換処理を示した説明図である。図4に示した第1実施例としての画像変換処理にあつては、容器3を置き換えた後に置き換え後の指定細胞を座標系の向き

(回転)を直さずに指定細胞をセンタリング制御するようにしているが、図5の第2実施例にあつてはステージ駆動部11に回転駆動機構を設けることで、最初と異なる向きに容器3を置いても常に最初と同じ座標位置に修正制御することを特徴とする。

【0031】即ち、図5(a)は図4(a)の場合と同様、細胞観察指定部17でモニタ画面上でマーカーにより指定細胞を捕えてセンタリングさせた状態であり、図5(b)は図4(b)と同様、容器3をインキュベータに戻して培養した後に顕微鏡1に戻して座標軸がずれた状態を示す。この図5(b)における前回の座標軸に対する今回の座標軸の移動量はX軸方向に $X_o$ 、Y軸方向に $Y_o$ 、更に回転角として $\theta$ となる。

【0032】このような座標系のずれを示す検出情報に基づき、第2実施例にあつては、図5(b)の現在の検出座標の座標軸表示14、15を検出移動量 $X_o$ 、 $Y_o$ と逆方向に $X_o$ 及び $Y_o$ 移動し、図5(c)に示すステージ移動状態とする。続いて実線で示す座標軸表示14、15を検出回転角 $\theta$ と逆回り即ち左回りに $\theta$ だけ回転するようにステージ駆動することで、座標軸表示14、15の状態に戻す。これは図5(a)の最初の指定細胞のセンタリング状態における座標位置に戻したことになる。

【0033】この図5の実施例の利点は、指定細胞の向きも最初と同じ状態に戻せることから、例えば細胞観察において方向性が問題となる場合に有利である。また本発明の他の実施例としては、実際にステージ2の駆動を行わず、フレームメモリ16上でCCDカメラ6から得られた画像を座標変換して書き込むことで、図4あるいは図5のステージ移動による座標変換の場合と全く同じ機能を得ることができる。

【0034】

【発明の効果】以上説明してきたように本発明によれば、顕微鏡で観察した試料をインキュベータ等に戻して培養した後に再び顕微鏡に戻して観察する際に位置が変わっても最初に指定した細胞が例えば画面中心となるように常に表示されることで、試料の位置が変わっても常に対象物を捕えた長時間観察を容易に行なうことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の装置構成を示した実施例構成図

【図2】本発明で使用する培養細胞容器の説明図

【図3】本発明の制御処理野構成を示した実施例構成図

【図4】本発明の第1実施例による座標変換を示した説明図

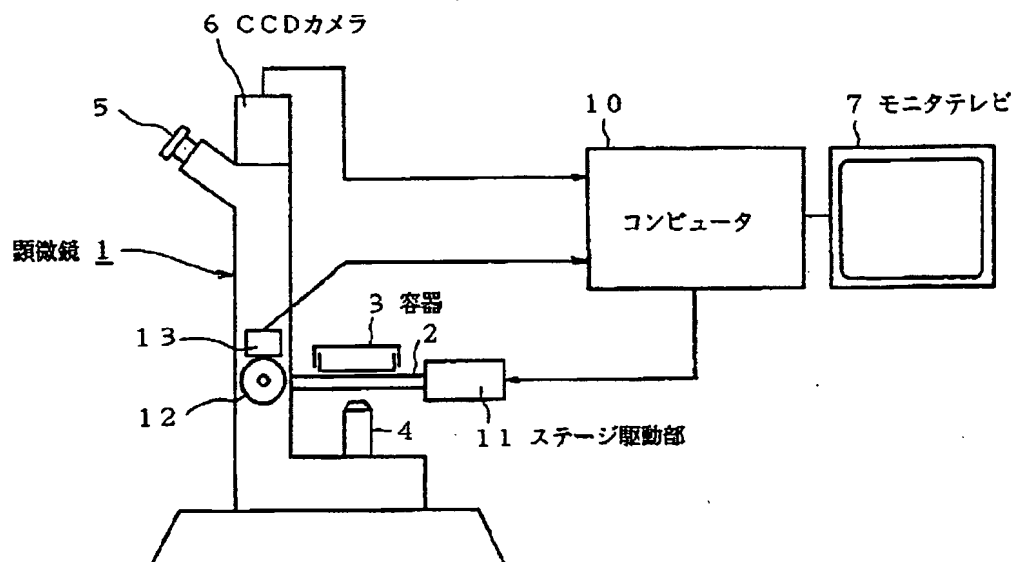
【図5】本発明の第2実施例による座標変換を示した説明図

【図6】従来装置の説明図

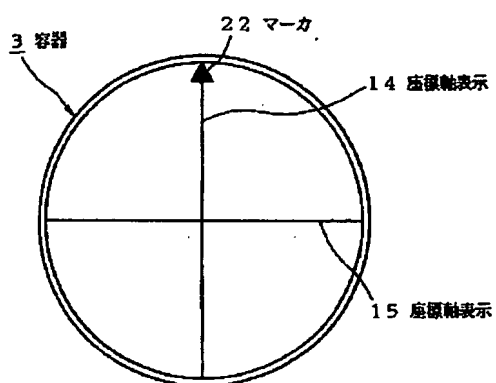
【符号の説明】

- 1 : 顕微鏡
- 2 : ステージ
- 3 : 容器 (培養細胞容器)
- 4 : 対物レンズ
- 5 : 接眼レンズ
- 6 : CCDカメラ (撮像装置)
- 7 : モニタテレビ
- 10 : コンピュータ
- 11 : ステージ駆動部
- 12 : フォーカス駆動部
- 13 : ロータリエンコーダ
- 14, 15 : 座標軸表示
- 16 : フレームメモリ
- 17 : 観察細胞指定部
- 18 : ステージ制御部
- 19 : 座標検出部
- 20 : 座標変換部
- 21 : 表示制御部
- 22 : マーカ
- 23 : フォーカス制御部

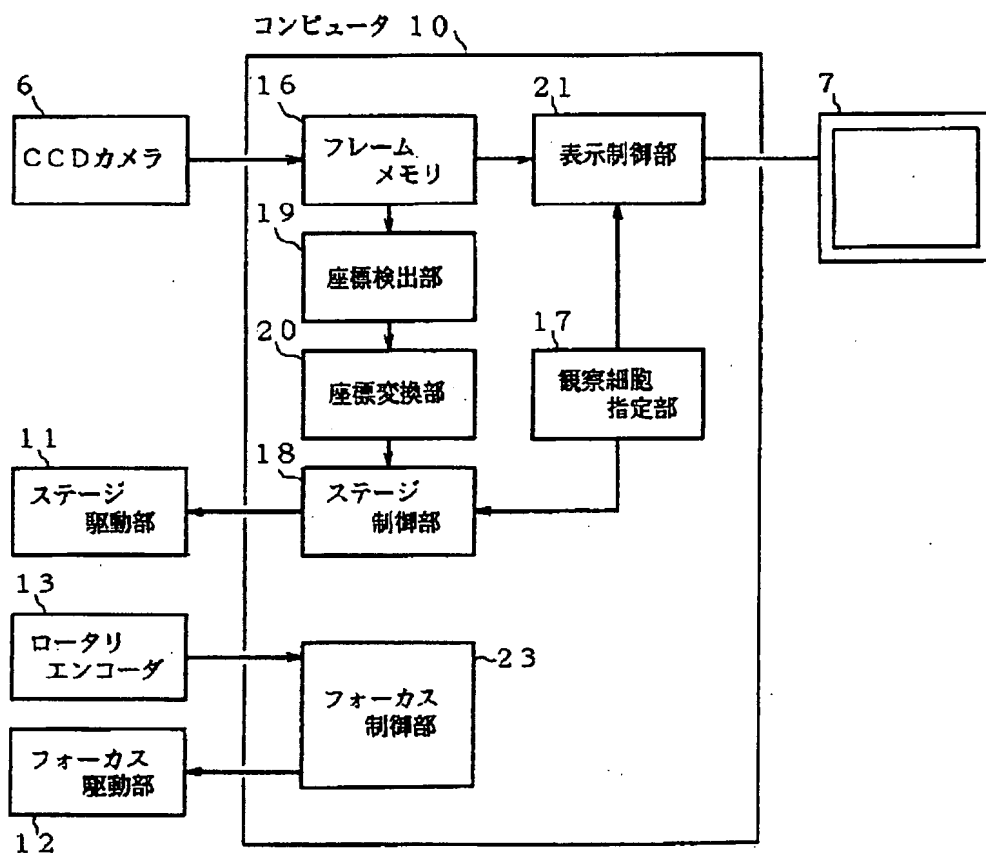
【図1】



【図2】

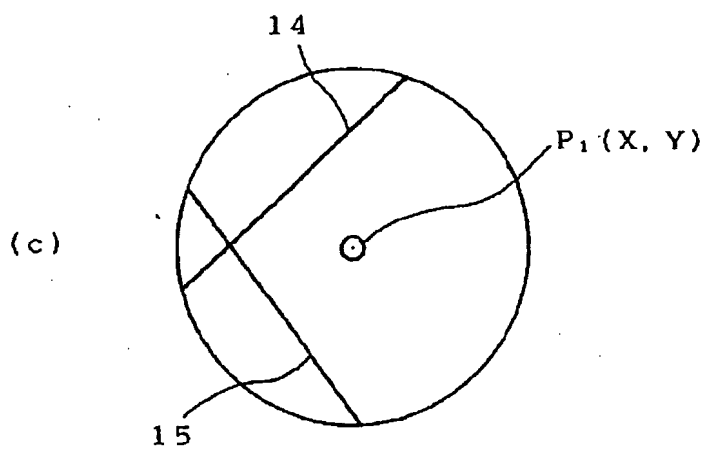
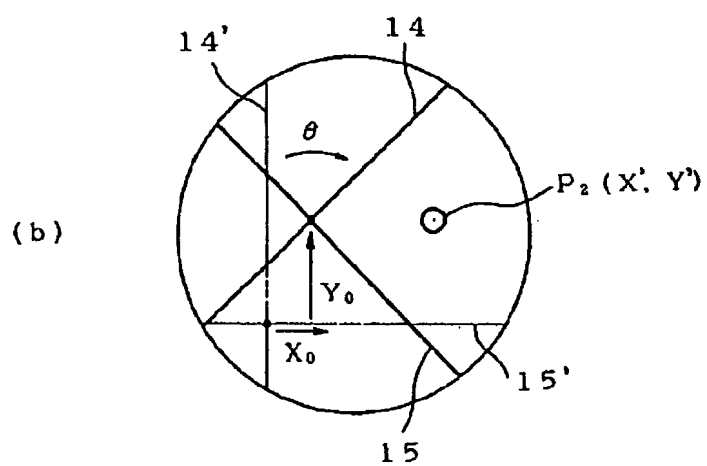
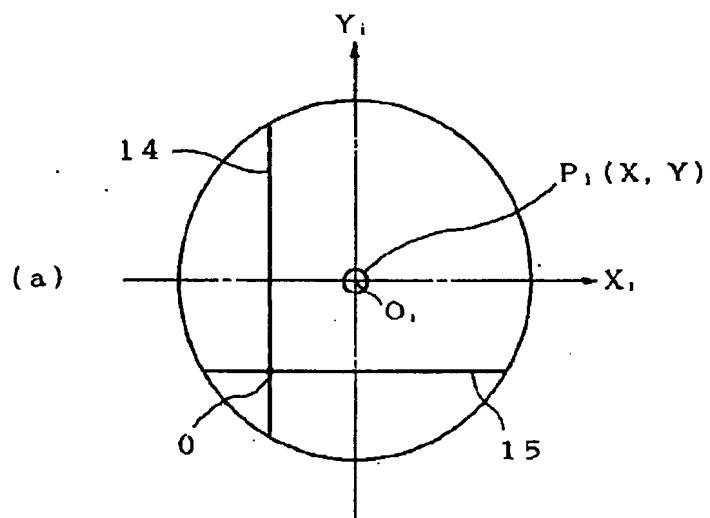


【図3】

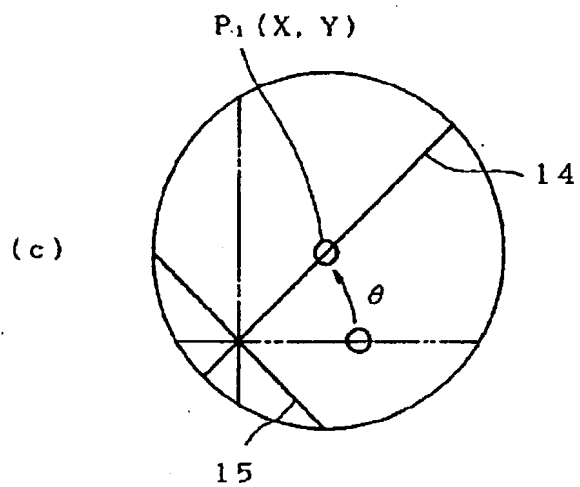
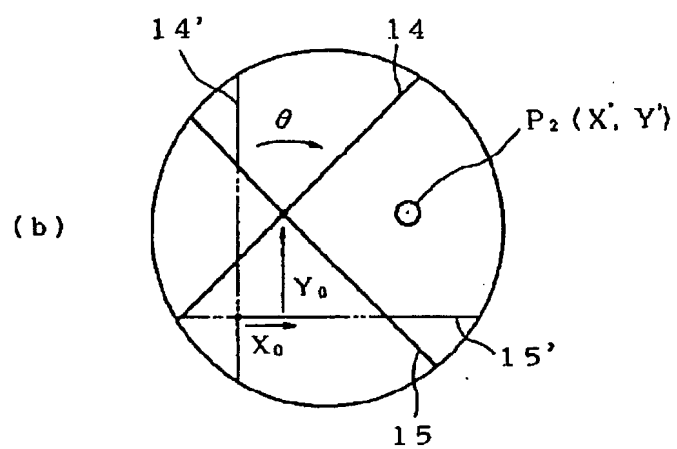
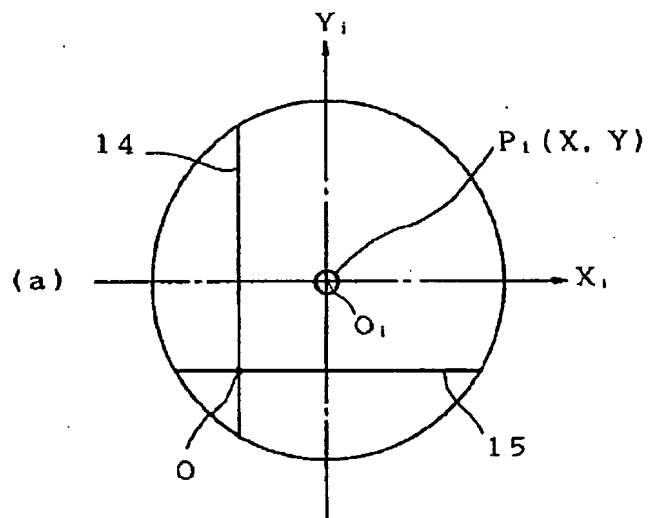




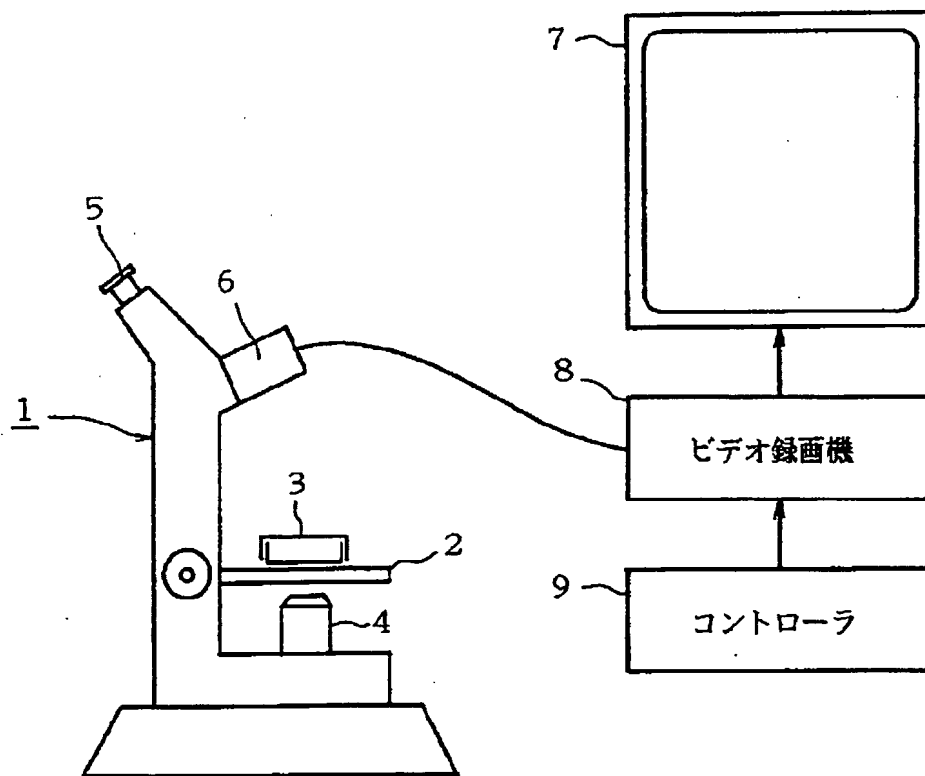
【図4】



【図5】



【図6】



# CERTIFICATE OF TRANSLATED CONTENTS

**Dated: 12th April 2007**

We, the undersigned, hereby certify that the documents attached are the original manuscript text of the following as well as a matching translation of the relevant text faithfully rendered into < English >.

<b>Text details:</b>	特開平 5-49467  <Total pages: 10>
----------------------	--------------------------------------

<b>Translation details:</b>	Japanese Patent Publication Number HEI 5-49467  <Total pages: 18>
-----------------------------	---

*K. Kusumi*

Kenji Kusumi

General Manager Osaka Sales Division

**HONYAKU CENTER INC.**

2-5-8 Hirano-machi, Chuo-ku,

Osaka 541-0046, JAPAN

[TITLE OF THE INVENTION] CULTURED CELL OBSERVATION APPARATUS

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Field of Application]

The present invention relates to a cultured cell observation apparatus designed for capturing an image observed with a microscope, using a CCD camera, etc. to observe or record the image with a monitor.

[0002]

[Prior Art]

Conventionally, as an apparatus of this kind, the one as shown in FIG. 6 has been used, for example. In FIG. 6, the apparatus includes a microscope 1 in which a cell sample of a plant or an animal put in a container 3 such as a petri dish or a glass slide, is placed on a stage 2, captured with an objective lens 4, and observed with an eyepiece 5.

[0003]

Further, the microscope 1 is equipped with a CCD camera 6 on the eyepiece 5 side, so that an image captured by the CCD camera 6 can be projected on a television monitor 7, or the image can be recorded by a video recording machine 8. The video recording machine 8 is provided with a controller 9, which enables a long time recording of an observed image by setting a recording cycle and a recording time for time control.

[0004]

[Means for Solving the Problem]

However, with such a conventional cultured cell observation apparatus, once the container 3 such as a petri dish or a glass slide containing a sample is moved, the position of the sample under observation is no longer recognized, thereby making it impossible to identify the cell to be observed. In particular, a cell with slow growth or division, such as a plant cell or an animal cell, need to be cultured by an incubator, etc. Therefore, after observed with a microscope, the cell needs to be returned to the incubator, and such operation will be repeated. This makes it impossible to identify which cell has been observed until then, and thus, it is difficult to observe a specific cell, or to record it for a long time.

[0005]

The present invention has been made in view of such conventional problems. It is an object of the present invention to provide a cultured cell observation apparatus in which a cell can be observed by always capturing the same cell as the one first designated in a predetermined screen position even when the position of a cultured cell container is changed on a microscope.

[0006]

[Means for Solving the Problem]

In order to achieve this object, the present invention is constituted as follows. The numerals in the drawings of

embodiment are shown together. Specifically, the cultured cell observation apparatus according to the present invention includes a cultured cell container 3, such as a petri dish, with coordinate axes marked thereon; a microscope 1 for observing a cultured cell in the cultured cell container 3; an imaging device 6 for imaging an observed image including the coordinate axes with respect to the microscope 1; a frame memory 16 for memorizing the image by the imaging device 6; an observed cell designating section 17 for designating a cell to be observed among observed images on a monitor 7; a stage control section 18 for moving a stage 2 of the microscope 1 so that the designated cell by the observed cell designating section 17 comes to a predetermined observation position on a screen; a coordinate detection section 19 for detecting coordinates and a coordinate position of the designated cell from the coordinate axes on the cultured cell container 3 in a state where the designated cell is positioned in the observation position; and a coordinate transformation section 20 for transforming the coordinate position of the designated cell in the previously detected coordinates, to a coordinate position in the currently detected coordinates, and then shifting the designated cell to the predetermined observation position by the stage control section 18, when the position of the cultured cell container 3 is changed.

[0007]

Here, the stage control section 18 centers the stage of

the microscope 1 so that the designated cell is positioned at the center of the screen. The coordinate transformation section 20 detects the amount of shift,  $X_o$ ,  $Y_o$ , and the rotation angle  $\theta$  of the currently detected coordinates with respect to the previously detected coordinates, and the stage control section 18 moves the stage 2 so that detected coordinates are moved back only by the detected amount of shift,  $X_o$ ,  $Y_o$ , and the rotation angle  $\theta$ . Therefore, the detected coordinates can be corrected to the previously detected ones.

[0008]

[Action]

According to the cultured cell observation apparatus of the present invention with such construction, when a cell to be observed is designated on the monitor screen, the stage is moved, or centered, so that the designated cell is positioned, for example, at the center of the screen. After the centering, the apparatus detects coordinates based on the coordinate axes provided on the container, and then detects a coordinate position of the designated cell in the centered position in the detected coordinates to memorize the coordinate position.

[0009]

After the observation with the microscope is completed, the container is returned to an incubator, etc., and the cell therein is then cultured until the next observation time. Thereafter, when the container is mounted again on the microscope,



the coordinate axes marked on the container are detected. Based on the amount of shift,  $X_o$ ,  $Y_o$ , and the rotation angle  $\theta$  of the currently detected coordinates with respect to the previously detected coordinates, a coordinate position ( $X'$ ,  $Y'$ ) of the designated cell in the currently detected coordinates is obtained by coordinate transformation, and the stage is controlled to be centered so that the coordinate position ( $X'$ ,  $Y'$ ) of the designated cell comes to the center of the screen.

[0010]

This allows constant capturing of the first designated cell at the center of the screen even though the position or direction of the container is changed. Therefore, the designated cell can be kept in sight.

[0011]

[Example] FIG. 1 is an exemplary constitution showing an embodiment of an apparatus configuration in accordance with the present invention. In FIG. 1, the apparatus includes a microscope 1 in which a container 3 accommodating a cultured cell, such as a petri dish or a glass slide, is placed on a stage 2. The stage 2 is provided with a stage drive 11, so that the container 3 on the stage 2 can be moved in directions of two axes, X-axis and Y-axis. Furthermore, the stage drive 11 can also be provided with a function of rotatably driving the container 3.

[0012]

An objective lens 4 is provided below the stage 2. An image of a cultured cell in the container 3 captured with the objective lens 4, is enlarged by an internal optical system, and then the image is formed with an eyepiece 5. Further, the microscope 1 is provided with a focus drive 12 having a function as a focus adjustment knob. A focus position by the focus drive 12 can be detected by a rotary encoder 13.

[0013]

As an imaging device, for example, a CCD camera 6 is attached to the microscope 1 on the eyepiece 5 side, and is capable of taking the same image as the one observed with the eyepiece 5. A computer 10 inputs the observed image taken with the CCD camera 6, and supplies a stage control signal based on the observed image thus inputted, to the stage drive 11, thereby moving the container 3 on the stage 2 for positioning. A television monitor 7 is connected to the computer 10, so that the observed image captured with the CCD camera 6 can be displayed in graphics.

[0014]

FIG. 2 is an explanatory view of a container 3 used in the present invention. In FIG. 2, a petri dish is illustrated as the container 3. The container 3 has coordinate axes markings 14 and 15 that are orthogonally to each other, drawn on the glass surface outside of the bottom thereof. The container 3 also has a marker 21 drawn so as to specify the orientation of the container 3 when the container 3 is placed on the stage 2 of

the microscope 1. The cultured cell observation apparatus of the present invention detects the coordinate axes markings 14 and 15 drawn on the container 3 shown in FIG. 2, and even though the position of the container 3 is changed with respect to the microscope 1, the apparatus performs stage control so that the cell to be observed comes to the center of the monitor screen at all times.

[0015]

FIG. 3 is an exemplary constitution showing a control processing field configuration in accordance with the present invention, which is realized with a computer 10 of FIG. 1. In FIG. 3, the observed image captured with the CCD camera 6 is converted into binary data, which is memorized by a frame memory 16. A time cycle of importing an image from the CCD camera 6 to the frame memory 16 can be properly determined as needed. That is, the image may be imported into the frame memory 16 on the real time basis, or at each preset time interval.

[0016]

The observed image stored in the frame memory 16 can be read by a display control section 21, and projected on a television monitor 7. Of course, in addition to the television monitor 7, a video recording machine designed for a long time recording may be connected. In the computer 10, an observed cell designating section 17, a stage control section 18, a coordinate detection section 19, and a coordinate transformation section

20 are provided.

[0017]

First, while an observed image first captured with the CCD camera 6, the observed image including the coordinate axes markings 14 and 15 drawn on the container 3, is displayed on the television monitor 7, the observed cell designating section 17 displays a marker formed of a square frame via the display control section 21 on the television monitor 7. When this marker is positioned in the cell to be observed on the monitor screen, and the cell is then designated, a so-called centered display of the designated cell is performed, by which the stage control section 18 drives the stage drive 11 so that the position of the designated cell comes to the center of the monitor screen.

[0018]

Of course, the designated cell is not centered in the middle of the screen, but the stage control may be performed by specifying an appropriate position in the screen so that the designated cell comes to the position. When the observed cell is designated by the observed cell designating section 17, and centering of the stage is performed along with the cell designation, the coordinate detection section 19 detects the coordinate axes markings 14 and 15 of the container 3 shown in FIG. 2 from the image stored in the frame memory 16 in the centered state. In addition, the coordinate detection section 19 detects the designated cell in the currently detected coordinates,

specifically, the coordinate position (X, Y) of the center of the observed image.

[0019]

The coordinate transformation section 20 performs coordinate transformation based on the previously detected coordinates and the currently detected coordinates in the coordinate detection section 19, thereby transforming the coordinate position (X, Y) of the designated cell in the previously detected coordinates into the coordinate position (X', Y') thereof in the currently detected coordinates.

Specifically, if the amount of shift of the currently detected coordinates with respect to the previously detected coordinates, is X<sub>0</sub>, Y<sub>0</sub>, and the rotation angle of the coordinate axes is θ, the current coordinate position (X', Y') of the designated cell in the previously detected coordinates can be obtained by the following equation.

[0020]

[Equation 1]

$$\begin{pmatrix} X' \\ Y' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \theta & \sin \theta \\ \sin \theta & -\cos \theta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} X_0 \\ Y_0 \end{pmatrix}$$

[0021]

Where, as shown in FIG. 1, under the condition of not moving the container 3, both values of the amount of shift, X<sub>0</sub> and Y<sub>0</sub>,

of the currently detected coordinates with respect to the previously detected coordinates in the above-mentioned equation (1) are 0, and the value of the rotation angle  $\theta$  thereof is also 0. Therefore, the coordinate transformation section 20 outputs the coordinate position of the designated cell that is the same coordinate position in the same coordinates as the previously detected coordinates, to the stage control section 18.

[0022]

Therefore, once the observed cell designating section 17 designates a cell to be observed and centers the cell, the stage control section 18 no longer performs the stage drive unless the container 3 is moved. On the other hand, the container 3 once observed is returned to an incubator, etc. for further culturing, and after an elapse of a predetermined culturing time, the container 3 is placed back on the stage 2 of the microscope 1 for observation. In this case, there is a difference between the previously detected coordinates and the currently detected coordinates both obtained by the coordinate detection section 19, and based on the amount of shift ( $X_o$ ,  $Y_o$ ) and the rotation angle  $\theta$  both of which indicate such coordinate difference, a coordinate position of the designated cell in the currently detected coordinates is obtained from the above-mentioned equation (1).

[0023]

Since the current coordinate position of the designated

cell is shifted from the center of the screen due to the difference in the coordinate system, the stage control section 18 drives the stage drive 11 so that the coordinate position ( $X'$ ,  $Y'$ ) of the designated cell obtained by coordinate transformation for the currently detected coordinates comes to the center of the screen. FIG. 4 is an explanatory view showing a processing operation of the coordinate transformation by a computer 10 of FIG. 3.

[0024]

First, the container 3 is mounted on the microscope 1, and is then displayed on the television monitor 7. In such state, the observation cell designating section 17 moves the marker on the monitor screen to catch a cell to be observed. Then, as shown in FIG. 4 (a), stage control is performed so that the designated cell caught with the marker comes to the center of the screen  $P_1$ . In FIG. 4 (a), the coordinate axes in solid line are the coordinate axes markings 14 and 15 drawn on the container 3 shown in FIG. 2, and in contrast to these axes, the coordinates of the CCD camera 16 are given by  $X_i$ ,  $Y_i$ , and the designated cell  $P_1$  is centered so as to come to the origin point  $O_i$  of the  $X_i$ ,  $Y_i$  coordinates of the CCD camera 6. At this time, the coordinate position of the designated cell  $P_1$  in the coordinate system of the coordinate axes markings 14 and 15 is detected as ( $X$ ,  $Y$ ).

[0025]

Next, the container 3 of the microscope 1 is returned to an incubator, etc., and is then subjected to culturing. Thereafter, when the container 3 is mounted again on the microscope 1, the observation screen is assumed to be the one shown in FIG. 4 (b), for example. In this figure, the coordinate axes markings of the previously detected coordinates shown in FIG. 4 (a) are given by 14' and 15', and the coordinate axes markings 14 and 15 in solid line are the currently detected coordinates. As seen relative to the previously detected coordinates, the currently detected coordinates are shifted by  $X_0$  in the X-axis direction and by  $Y_0$  in the Y-axis direction, and are also rotated only by  $\theta$  in the clockwise direction.

[0026]

These detected values including the amount of shift ( $X_0$ ,  $Y_0$ ) between the previously detected coordinates and the currently detected coordinates, and the rotation angle  $\theta$ , can be obtained by comparing the coordinate axes in the previously detected coordinates with those in the currently detected coordinates by the coordinate transformation section 20. Thus, the amount of shift  $X_0$ ,  $Y_0$ , and the rotation angle  $\theta$  of the currently detected coordinates seen relative to the previously detected coordinates, are obtained. Thereafter, a current coordinate position  $P_2$  ( $X'$ ,  $Y'$ ) of the designated cell in the previously detected coordinates is obtained by the above-mentioned equation (1).

[0027]



Since the coordinate position  $P_2 (X', Y')$  of the designated cell obtained by the coordinate transformation is shifted from the center of the screen due to the difference in the coordinate system, the stage control section 18 performs the stage drive so that the coordinate position  $P_2 (X', Y')$  comes to the center of the screen, thereby producing a centered state where the designated cell comes to  $P_1$  at the center of the screen as shown in FIG. 4 (c). In the centered state, the orientation of the coordinates with respect to the current coordinate system of the shifted coordinate axes markings 14 and 15 is different, but the position is the same coordinate position  $P_1 (X, Y)$  as in the first state of FIG. 4 (a). Then, when the coordinate transformation processing in which the designated cell is centered after the position change of the container 3, is completed, the apparatus memorizes the detected coordinates obtained in the centered state shown in FIG. 4 (c), and then prepares for the next position change of the container 3.

[0028]

Referring to FIG. 3 again, in this embodiment, the computer 10 is further provided with a focus control section 23. The focus control section 23 memorizes detection information on the focused position detected by the rotary encoder 13 while the observation screen is focused. Also, if the position of the container 3 is changed, and the detected value from the rotary encoder 13 is then different from the value previously memorized,

the focus control section 23 controls the focus drive 12 so that the value is reset to the first memorized value.

[0029]

For the usual observation of the container 3, once the focus is adjusted, it is not necessary to perform the focus control again, even when the position of the container 3 is changed later. However, for example, in the case where the focus position is shifted by using a different container on the same microscope 1, for example, the focus value from the rotary encoder 13 is stored in the focus control section 23 together with the code that indicates the classification of the container. Then, when the container 3 is replaced with another type of container, an operator inputs the code number of the new container to set the focus value memorized for each container, so that the focus drive 12 can be automatically controlled.

[0030]

Of course, the focus control is optional for the cultured cell observation apparatus of the present invention and may be provided as needed. FIG. 5 is an explanatory view showing a coordinate transformation processing in a second embodiment of the present invention. In the image conversion process as the first embodiment shown in FIG. 4, after the position of the container 3 is changed, the designated cell after the position change is subjected to centering control without correcting the orientation (rotation) of the coordinate system. However, in

the second embodiment of FIG. 5, a rotational drive mechanism is provided in the stage drive 11. Therefore, even when the container 3 is placed in a different orientation from the first time, the coordinate position of the container 3 is corrected to the same coordinate position as the first time at all times.

[0031]

Specifically, FIG. 5 (a) shows the state where the observed cell designating section 17 catches the designated cell by the marker on the monitor screen and is then centered, as in the case of FIG. 4 (a). FIG. 5 (b) shows the state where the coordinate axes are shifted after the container 3 is returned to the incubator for culturing and is then placed back on the microscope 1, as in the case of FIG. 4 (b). The amount of shift of the current coordinate axes with respect to the previous coordinate axes in FIG. 5 (b) is  $X_0$  in the X-axis direction,  $Y_0$  in the Y-axis direction, and also  $\theta$  as the rotation angle.

[0032]

Based on the detection information indicating such difference in the coordinate system, in the second embodiment, the coordinate axes markings 14 and 15 of the currently detected coordinates in FIG. 5 (b) are shifted by  $X_0$  and  $Y_0$  in the direction opposite to the detected amount of shift  $X_0$  and  $Y_0$ , to be the stage shifted state shown in FIG. 5 (c). Subsequently, the stage drive is performed so as to rotate the coordinate axes markings 14 and 15 in solid line only by the detected rotation angle  $\theta$

inoppositdirection, that is, inthecounterclockwisedirection, thereby returning to the state of the coordinate axes markings 14' and 15'. This means that the coordinate position is returned to the first centered position of the designated cell in FIG. 5 (a).

[0033]

The advantage of the embodiment of FIG. 5 is that the orientation of the designated cell can be restored in the same state as the first one. This is advantageous, for example, when the orientation poses a problem in cell observation. Further, another embodiment of the present invention can obtain exactly the same function as in the case of coordinate transformation due to the stage shift in FIGS. 4 and 5, by which, without actually driving the stage 2, an image obtained from the CCD camera 6 is subjected to coordinate transformation on the frame memory 16, and the image data thus obtained is written thereon.

[0034]

[Effect of the Invention]

As described above, according to the present invention, when a sample observed with a microscope is returned to an incubator, etc. for culturing and is then placed back on the microscope for observation, even when the position of the sample is changed, the cell designated at the beginning is constantly displayed, for example, at the center of the screen, thereby allowing easy observation for a long time by constantly capturing

the object.

[BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS]

FIG. 1 is a view showing an exemplary constitution of an apparatus configuration in accordance with the present invention;

FIG. 2 is an explanatory view of a cultured cell container, used in the present invention;

FIG. 3 is a view showing an exemplary constitution of a control processing field configuration in accordance with the present invention;

FIG. 4 is an explanatory view showing a coordinate transformation in accordance with a first embodiment of the present invention;

FIG. 5 is an explanatory view showing a coordinate transformation in accordance with a second embodiment of the present invention; and

FIG. 6 is an explanatory view of a conventional apparatus.

[Explanation of Numerical Symbols]

- 1: Microscope
- 2: Stage
- 3: Container (Cultured cell container)
- 4: Objective lens
- 5: Eyepiece
- 6: CCD camera (Imaging device)
- 7: Television monitor

- 10: Computer
- 11: Stage drive
- 12: Focus drive
- 13: Rotary encoder
- 14, 15: Coordinate axes markings
- 16: Frame memory
- 17: Observed cell designating section
- 18: Stage control section
- 19: Coordinate detection section
- 20: Coordinate transformation section
- 21: Display control section
- 22: Marker
- 23: Focus control section